UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 N° 53

Le traitement de la fièvre de Malte par l'emploi simultané de la Streptomycine et de l'Auréomycine associées ou non au vaccin intraveineux

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1952,

PAR

ANNIE BONNIDAN-MONTEIL

Née le 8 Décembre 1926, à DECAZEVILLE (Aveyron)

MEMBRES DU JURY	MM. TAPIE	*Président.*
	GADRAT, LAPORTE J., BAUDOT	*Assesseurs.*
	POULHÈS	*Suppléant.*

TOULOUSE
Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet, 27

1952

Le traitement de la fièvre de Malte par l'emploi simultané de la Streptomycine et de l'Auréomycine associées ou non au vaccin intraveineux

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952 N° 53

Le traitement de la fièvre de Malte par l'emploi simultané de la Streptomycine et de l'Auréomycine associées ou non au vaccin intraveineux

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1952,

PAR

ANNIE BONNIDAN-MONTEIL

Née le 8 Décembre 1926, à DECAZEVILLE (Aveyron)

MEMBRES DU JURY

MM. TAPIE		*Président.*
GADRAT		
LAPORTE J.		*Assesseurs.*
BAUDOT		
POULHÈS		*Suppléant.*

TOULOUSE

Imprimerie FOURNIÉ

27, boulevard Riquet, 27

1952

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE
Assesseur	SOREL.
Doyens honoraires	GORSE - CALVET

Professeurs honoraires.

MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFORGUE — VALLOIS — SERR

Professeurs.

Clinique de Neurologie et Psychiatrie	MM. RISER
Clinique médicale	TAPIE (N.)
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	LAZORTHES
Histoire Naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clin. des malad. de la tuberculose	MOREL
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clin. d'oto-rhino-laryngologie et de chir. maxillo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Odonto-stomatologique	CADENAT
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Histologie et Embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT
Professeur à titre personnel	BAISSET
Chimie pharmaceutique	BLANC

Professeurs sans Chaire.

Anatomie	M. COULOUMA

Maîtres de Conférences agrégés.

Anatomie	MM. POULHES
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie biologique	MM. POLONOVSKI
Physique médicale	AUVERGNAT
Pharmacie	COUTURIER
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie	M. RACINE (Ch. de f.)

Agrégés.

Médecine (MM. DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.) Chirurgie	MM. RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	MM. DEODATI
Physique médicale	MARQUES
Obstétrique	PONTONNIER
O. R. L.	CLAUX
Urologie	LHEZ

Cours Complémentaires.

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	BAUDOT.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Hydrologie et Géologie	MM. ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie (méd.)	BAISSET
Pharmacodynamie (pharm.)	CAUJOLLE
Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Mycologie	MORQUER
Psychiatrie	GAYRAL
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Histologie	PLANEL
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS

R. INV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1948.)

Ce travail est dédié...

A MES GRAND-MERES

A MES PARENTS

Qui m'entourent sans cesse de leur tendre sollicitude.
En témoignage de profonde affection.

A MON MARI

Avec toute ma tendre affection.

A MA BELLE FAMILLE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TAPIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre vive admiration et de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE
MÉDECIN DES HÔPITAUX

En témoignage de gratitude pour le précieux enseignement que nous avons reçu de lui.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

Il nous a inspiré le sujet de ce travail.

Nous le remercions bien vivement pour la sollicitude qu'il nous a manifestée au cours de nos études.

En témoignage de profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOT

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ
DIRECTEUR DU CENTRE RÉGIONAL DE PHTISIOLOGIE

Avec toute notre gratitude pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a accordé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHES

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a si souvent témoigné.

A TOUS MES MAITRES
DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE

A TOUS MES CAMARADES D'ETUDE

INTRODUCTION

Il suffit de séjourner quelque temps dans nos vallées pyrénéennes, pour se rendre compte à quel point la fièvre de Malte prend un caractère inéluctable dans tous les villages où le principal revenu est constitué par l'élevage.

Nombreux sont les hameaux où le pourcentage des malades et des anciens malades dépasse celui des sujets encore indemnes.

Plus ou moins infectées par la transhumance, les plaines voisines fournissent également un important contingent de malades.

L'hôpital régional de Purpan reçoit un certain nombre de ceux-ci, surtout depuis que des thérapeutiques efficaces sont utilisées. La longueur de la maladie abandonnée à elle-même, la crainte de ses formes douloureuses, parfois si pénibles, la connaissance de quelques cas mortels ont vite fait de triompher de la répugnance du malade à quitter son foyer. Il accepte facilement de se soumettre aux thérapeutiques qui ont amélioré ou guéri ses voisins.

C'est ainsi que dans le seul service de notre Maître, le Professeur Jean Tapie, notre mari, Emm. Bonnidan, avait pu, en un petit nombre d'années, recueillir quatre-vingts cas de brucelloses dont il étudiait dans sa thèse de 1950 les résultats thérapeutiques,

La plupart des observations, terminées par la guérison, faisaient état d'un recul de six mois à trois ans. Emm. Bonnidan faisait cependant certaines restrictions sur la guérison de neuf malades qu'il considérait comme probable, mais non certaine parce qu'encore trop récente.

Nous avons tout récemment repris ces neuf observations, écrit aux malades, et nous sommes, ainsi, en mesure de préciser l'état actuel de chacun de ces malades.

Observation VII. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Marcel Cour...

Forme sudoro-algique avec orchite, traitée sans succès par streptomycinothérapie. Le vaccin intraveineux provoque la guérison de ce malade. Il n'y avait pas de rechute sept mois après la fin du traitement; notre enquête personnelle effectuée dix-huit mois après celle de Emm. Bonnidan, permet d'affirmer que la guérison s'est maintenue pendant les deux ans qui ont suivi la fin du traitement.

Observation VIII. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Aurélien Cour...

Ce malade a présenté une forme sudoro-algique traitée sans succès par l'association streptomycine-sulfamides. La vaccinothérapie a agi avec succès chez ce malade.

Il n'y a pas de rechute deux ans après la fin du traitement

Observation IX. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Pierre Lah...

Il s'agit encore d'une forme sudoro-algique traitée

sans succès par l'association streptomycine-sulfamides et guérie par la vaccinothérapie intraveineuse.

La guérison se confirme deux ans après la fin du traitement.

Observation LVI. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Georges Aca...

Chez ce malade qui présentait une forme sudoro-algique, la vaccinothérapie intraveineuse s'était soldée par un échec. Le malade reçoit 37 grammes de streptomycine. Il peut alors quitter le service, guéri. Six mois plus tard, il n'avait pas présenté de poussées thermiques; cependant, quelques légères arthralgies persistaient encore.

Notre enquête a permis de vérifier qu'il n'y a pas eu de recrudescence de la maladie, mais des arthralgies apparaissent encore de temps en temps sans fièvre, ni fatigue.

Observation LVIII. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Raymond Lah...

Ce malade avait été guéri par l'association streptomycine-vaccin, alors que les sulfamides associées à la streptomycine n'avaient entraîné qu'une défervescence thermique; les douleurs avaient persisté. Nous disposions seulement de six mois de recul. Actuellement, après deux ans, la guérison se maintient.

Observation LXII. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Emile Ale...

Ce malade a présenté, au cours de sa mélitococcie, des signes de condensation pulmonaire associés à un syndrome méningé. La streptomycinothérapie n'empêche pas l'apparition d'une nouvelle poussée évolutive.

L'association à la sulfanilamide entraîne une disparition rapide des signes morbides.

Deux ans après sa guérison, le malade nous écrit qu'il n'a pas présenté de rechute.

Observation LXV. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Bertrand Lav...

Il s'agit d'une forme sudoro-algique avec hépato et splénomégalie améliorée par deux injections de vaccin intraveineux. L'état cardiorénal du sujet ne permettant pas de continuer cette thérapeutique, on met en œuvre la streptomycinothérapie qui entraîne une amélioration immédiate.

Deux ans après sa guérison, le malade n'a pas fait de rechute, mais quelques arthralgies persistent encore.

Observation LXVIII. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Damien Est...

Ce malade avait présenté une forme sudoro-algique avec double arthrite sacro-iliaque. La sulfamidothérapie ne donne aucun résultat. Le vaccin intraveineux entraîne une légère défervescence, mais il apparaît au cours du traitement une hydarthrose du genou. La streptomycinothérapie entraîne la guérison de ce malade.

Deux ans après, la guérison est stabilisée.

Observation LXXX. — *Thèse* Emm. Bonnidan : Marc An...

Cette fièvre de Malte a pris d'emblée une forme sudoro-fébrile avec orchite double. Le traitement mis en œuvre est l'association auréomycine-streptomycine.

Dès le début du traitement, l'orchite disparaît et la température retombe à la normale. Dans la thèse précédente, on manquait d'un recul suffisant pour affirmer la stabilité de la guérison.

Nous venons d'apprendre que dix-huit mois après sa sortie de l'hôpital, ce malade n'a présenté aucune rechute.

***

D'après cette nouvelle enquête, nous voyons que les résultats rapportés dans la thèse de Emm. Bonnidan ont bien été confirmés par le temps : seuls certains malades signalent la persistance de quelques douleurs, mais d'après les renseignements que nous avons recueillis, ces arthralgies sont fugaces, de peu d'intensité et nous les considérons comme des séquelles banales.

Ainsi, le tableau des résultats de la thèse de Emm. Bonnidan peut être retranscrit ici en spécifiant que les guérisons sont confirmées par un minimum de dix-huit mois de recul.

On a donc :

12 % de succès durables (8 cas), avec les sulfamides employées isolément;

20 % de succès durables (5 cas), avec l'auréomycine employée isolément;

34 % de succès durables (29 cas), avec le vaccin intraveineux employé isolément;

41 % de succès durables (17 cas), avec la streptomycine employée isolément;

54 % de succès durables (13 cas), avec l'association streptomycine-sulfamides;

85 % de succès durables (7 cas), avec l'association streptomycine-vaccin intraveineux.

Ainsi, l'association à la vaccinothérapie spécifique intraveineuse de produits qui, isolément, n'avaient qu'une activité inconstante, paraissait particulièrement prometteuse. Il était donc logique de combiner l'action

thérapeutique du vaccin avec les associations de nouveaux antibiotiques.

Avant de rapporter nos propres observations, nous allons dans une première partie de ce travail, résumer les publications que nous avons pu trouver dans la littérature, se rapportant directement au sujet de la thèse qu'à bien voulu nous confier notre Maître le Professeur Jean TAPIE :

Le traitement de la fièvre de Malte par l'emploi simultané de la streptomycine et de l'auréomycine associées ou non au vaccin intraveineux.

Nous étudierons seulement les travaux se rapportant à ces seule thérapeutiques. Ce n'est qu'accessoirement qu'il pourra nous arriver de parler d'autres antibiotiques, à seule fin de ne pas défigurer certaines publications d'ensemble.

Le plan de notre travail sera le suivant :

PREMIÈRE PARTIE. — *Recherches bibliographiques.*

DEUXIÈME PARTIE. — *Nos observations.*

TROISIÈME PARTIE. — *Etude des résultats obtenus et du mode de traitement proposé.*

On pourra s'étonner que nous ne publiions que vingt-quatre observations. C'est dans le but de ne faire état que des résultats ayant au moins un an de recul que nous nous sommes volontairement borné à ce chiffre qui pourrait être doublé si nous nous contentions des résultats plus récents.

Il va de soi que ces vingt-quatre observations sont rapportées sans qu'aucun choix ait été fait et qu'elles concernent, sauf omission bien involontaire, la totalité des cas traités de novembre 1949 à février 1951 par ces thérapeutiques, dans le service de Clinique médicale du Professeur TAPIE.

PREMIERE PARTIE

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Dans ce chapitre, nous nous bornerons à étudier les travaux qui se rapportent directement au sujet de notre thèse, c'est-à-dire à l'utilisation simultanée de la streptomycine et de l'auréomycine associées ou non à la vaccinothérapie intraveineuse.

Les Américains ont été les promoteurs de l'association streptomycine-auréomycine dans la thérapeutique des brucelloses.

Herrell et Barber, en 1949, ont publié des résultats portant sur six observations.

L'auréomycine et la streptomycine ont été administrées concurremment pendant une période de douze à quatorze jours. L'amélioration fut immédiate.

Herrell observa ces malades pendant des périodes allant de trois à huit mois après la fin de traitement. Il affirme qu'il n'y a pas eu de rechute.

Les effets toxiques sont minimes; cependant Herrell rapporte qu'il a dû interrompre l'administration de l'auréomycine chez une femme en raison des vomissements. Les autres malades ont bien toléré ces antibiotiques.

Heilman (7) en 1949, n'est pas très favorable à l'utilisation de l'auréomycine seule. Il pense que cet anti-

biotique (au même titre que la chloromycétine) ne réduit pas de façon efficace le nombre des germes à Brucella. D'après lui, l'adjonction des sulfamides à l'auréomycine ne donne pas de meilleurs résultats; l'auréomycine combinée à la streptomycine ou à la dihydro-streptomycine est la méthode la plus efficace.

KNIGHT (16) étudie, dans un article récent (1950), l'action des différents antibiotiques sur la fièvre de Malte. Cet auteur a pu établir des statistiques portant sur environ cent observations. Certains de ces malades ont été traités par l'auréomycine, d'autres par la chloromycétine, d'autres par la terramycine. A chacun de ces trois antibiotiques, il a souvent associé la streptomycine et il rapporte les résultats suivants :

L'auréomycine, la chloromycétine, la terramycine donnent des résultats analogues au cours du traitement des mélitococcies dues à Brucella Melitensis.

Ces résultats sont favorables dans une proportion importante de cas : 85 à 90 %. Le mode d'action des antibiotiques est différent; les effets toxiques sont différents, mais les résultats thérapeutiques sont les mêmes.

KNIGHT insiste sur le fait suivant : chacun de ces antibiotiques a une action encore supérieure s'il est administré concurremment à la streptomycine. S'agit-il d'une véritable symbiose d'agents thérapeutiques ou les effets de ces différents corps s'ajoutent-ils simplement?

Quoi qu'il en soit, les auteurs américains insistent sur la grande efficacité de cette méthode thérapeutique. Ils ne rapportent pas d'échec chez les malades traités par l'association auréomycine-streptomycine.

JAMBON (12) cite les résultats observés chez quatre-vingts malades traités par les antibiotiques modernes.

Sur ces quatre-vingts malades, cinq ont été traités

avec succès par l'auréomycine associée à la streptomycine. Cependant, le nombre d'observations est trop réduit pour que l'on puisse en déduire des conclusions définitives.

A Toulouse, le Professeur ANDRIEU et le Docteur LEVRAT (1) rapportent, en juin 1951, les résultats obtenus au cours des brucelloses humaines par les associations d'antibiotiques.

Ce travail porte sur quarante-sept observations.

Sur ces quarante-sept malades, quarante-quatre ont été soumis à une cure d'auréomycine, soit seule (8 cas), soit en association avec un ou plusieurs antibiotiques.

Ces auteurs estiment que l'efficacité de l'auréomycine est bien supérieure lorsque cet antibiotique est associé à d'autres. Ils ont obtenu par l'auréomycine associée à la streptomycine et la sulfadiazine, 90 % de guérisons. Ils montrent enfin que les malades chez lesquels ce procédé est inopérant, peuvent encore être heureusement influencés par la chloromycétine ou, mieux encore, par le vaccin intraveineux.

Dans sa thèse, Emm. BONNIDAN a rapporté le cas dont nous avons déjà parlé dans notre introduction (Observation LXXX) et qui constitue, lui aussi, une guérison par l'association de l'auréomycine et de la streptomycine.

A la Société de Médecine de Toulouse (5 juillet 1951), le Professeur TAPIE, le Professeur LAPORTE et nous-même avons rapporté quatorze cas où le vaccin intraveineux avait été employé simultanément avec l'auréomycine et la streptomycine. Les résultats, très favorables, sont analysés dans le cours de cette thèse.

Depuis, cette association auréomycine-streptomycine a été utilisée dans le service du Professeur Jean TAPIE (28 *bis*).

DEUXIEME PARTIE

NOS OBSERVATIONS

Nous divisons ces observations en deux groupes : Le premier groupe comprend les dix malades traités par la seule association streptomycine-auréomycine; le deuxième groupe comprend les quatorze malades traités à la fois par antibiothérapie et par vaccinothérapie intraveineuse.

Nous tenons à remercier ici les médecins qui ont eu l'extrême obligeance de nous transmettre les résultats cliniques au sujet de ces malades : grâce à eux, nous avons pu vérifier l'authenticité et la stabilité des guérisons et établir ainsi, avec plus de précision, nos statistiques. La vérification de ces résultats a été effectuée au moins un an après le départ des malades du service.

CHAPITRE PREMIER

L'association auréomycine-streptomycine.

Etudions, en détail, les observations des dix malades traités selon cette méthode :

OBSERVATION I (Marc An..., 49 ans).

Ce malade contracte, en décembre 1949, la fièvre de Malte, en aidant ses brebis à avorter. On peut noter chez lui les

signes de mélitococcie à forme sudorofébrile avec localisations viscérales : température élevée, sueurs nauséabondes, anorexie, splénomégalie, orchite. Le sérodiagnostic effectué chez lui au début de la maladie, est positif au 1/600e. L'intradermoréaction à la mélitine est également positive. La formule sanguine nous montre une mononucléose caractéristique :

Polynucléaires neutrophiles.	33
Lymphocytes.	33
Moyens mononucléaires.	33
Monocytes.	1

Lors de l'entrée à l'hôpital, le 14 janvier 1950, le traitement mis en œuvre est l'association d'antibiotiques : auréomycine-streptomycine.

Ce malade reçoit une dose totale de 49 grammes d'auréomycine associée à 36 grammes de streptomycine. L'auréomycine a été administrée au début du traitement à des doses progressives : 0 gr. 50, puis 1 gramme, 1 gr. 50, 2 grammes, 2 gr. 50, pour atteindre 3 grammes par jour pendant huit jours.

Selon la méthode utilisée par nous à l'époque, la streptomycine est administrée aux doses de 2 grammes par jour. (Nous avons pu noter depuis que la dose quotidienne de 1 gramme par jour est suffisante.)

Dès le début du traitement, l'orchite disparaît, la température tombe à la normale et l'état général redevient florissant.

Le malade n'a présenté aucune rechute pendant les dix-huit mois qui ont suivi sa guérison. Il quitte le service le 13 février 1950.

En résumé : Forme sudorofébrile avec splénomégalie et orchite. Guérison par l'association streptomycine-auréomycine.

OBSERVATION II (Mme Andrée B..., 26 ans).

Le mari de cette malade travaille aux abattoirs de Toulouse et a déjà présenté quelques mois auparavant un syn-

drome rhumatismal fébrile que nous soupçonnons être de nature mélitococcique.

La maladie actuelle a débuté en mars 1950, par un état subfébrile, accompagné uniquement de constipation. Cet état persistant malgré la mise en œuvre des traitements classiques, on pense à la fièvre de Malte. Le sérodiagnostic à la mélitine est positif au 1/320e. La malade est soignée à domicile par des injections de vaccin sous-cutané (22 en tout).

La fièvre rétrocède, mais des arthralgies à localisation variable apparaissent, suivies d'une sciatique droite. Le sérodiagnostic est toujours positif au 1/320e.

Cette malade est alors envoyée dans le service; à son entrée à l'hôpital, le 4 juillet 1950, elle est subébrile et se plaint de douleurs coxofémorales et de sciatique.

De plus, cette malade est enceinte; la menace d'un avortement pèse sur l'avenir de cette jeune femme.

On pratique alors le traitement par la streptomycine et l'auréomicyne associées. Les doses administrées sont les suivantes :

Auréomycine.	20 grammes
Streptomycine.	15 —

Ce traitement a provoqué la cessation des phénomènes douloureux. La malade a accouché quelques mois plus tard d'un enfant très bien constitué. Il n'y a pas eu de rechute pendant les douze mois qui ont suivi la guérison.

En résumé : Fièvre de Malte à forme sudoro-algique avec sciatique, apparaissant en cours de grossesse. Guérison par association streptomycine-auréomycine, avec accouchement normal.

Pas de rechute douze mois après la guérison.

OBSERVATION III (Mme Léontine Cl..., 57 ans).

Notre malade vit dans les régions montagneuses de notre département où la mélitococcie sévit sous forme endémique.

La maladie a débuté en mars 1949.

Une de ses filles est hospitalisée à Purpan, pour une arthrite de la hanche d'origine mélitococcique.

Nous verrons, par la suite, qu'une autre fille contractera elle aussi la maladie quelques mois plus tard.

La malade est hospitalisée en novembre 1949. Elle présente une forme sudoro-algique classique avec fièvre, sueurs, constipation et arthralgies à localisation variable, atteignant, avant tout, les articulations sacroiliaques et lombaires. L'intradermoréaction à la mélitine est positive. Le sérodiagnostic d'Huddelson est positif au 1/200e.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	59
Eosinophiles	3
Lymphocytes	17
Moyens mononucléaires	15
Monocytes	6

La malade est d'abord traitée à la streptomycine : 1 gramme par jour pendant vingt-sept jours. Le traitement provoque une amélioration qui lui permet de quitter l'hôpital. Cependant, la température oscille entre 37 et 38° et les douleurs reprennent au niveau du genou et de la colonne lombaire.

On la traite cette fois-ci par streptomycine et auréomycine associées : 2 grammes d'auréomycine par jour pendant dix jours, soit 20 grammes au total et 1 gr. 50 de streptomycine par jour pendant trente jours, soit 45 grammes au total.

Le traitement provoque une rémission complète de tous les signes physiques et fonctionnels. La malade quitte l'hôpital complètement guérie, le 10 février 1950.

Un an et demi après, la guérison s'est bien maintenue.

En résumé : Forme sudoro-algique, traitée sans succès par la streptomycine seule. Guérison après le traitement par auréomycine-streptomycine associées.

Pas de rechute dix-huit mois après la sortie de l'hôpital.

OBSERVATION IV (Claude Fray..., 18 ans).

Voici un jeune Toulousain n'ayant fait aucun séjour à la montagne, mais qui a eu l'imprudence de manger du fromage de chèvre non fermenté très fréquemment au cours de l'hiver 1949-1950.

La maladie a débuté par des signes banaux qu'il attribuait à une affection intestinale : fièvre moyennement élevée, constipation opiniâtre, asthénie progressive.

Après une rémission de quelques semaines, les mêmes signes réapparaissent. Le malade est hospitalisé le 21 mars 1950.

Un examen complet est effectué et on trouve un séro-diagnostic positif au 1/500e. L'intradermoréaction à la mélitine est positive.

La formule sanguine est à type mononuclésose :

Polynucléaires neutrophiles.....	50
Eosinophiles.....	1
Lymphocytes.....	8
Moyens mononucléaires.....	31
Monocytes.....	9
Cellules de Turck.....	2

Il apparaît à ce stade une douleur au niveau de la ceinture scapulaire, gênant les mouvements de l'épaule.

Il n'y a pas de localisation viscérale mélitococcique.

Le malade est soumis au traitement auréomycine et streptomycine associées : la dose totale atteint 49 grammes pour l'auréomycine et 37 grammes pour la streptomycine. La durée du traitement est de vingt-cinq jours.

Après un clocher thermique à 39° qui dure deux jours, l'apyrexie s'établit définitivement et tous les signes s'amendent. Le malade revient à la consultation deux mois après, complètement guéri, ne présentant plus ni douleur scapulaire, ni signe digestif.

Un an après sa sortie de l'hôpital, le 20 février 1950, nous apprenons que le malade n'a pas présenté de rechute.

En résumé : Forme sudoro-algique sans localisation viscérale, guérie par association streptomycine-auréomycine.

Pas de rechute après un an.

OBSERVATION V (Paul Rum..., 52 ans).

Hospitalisé en février 1950.

Nous nous trouvons en présence d'un malade qui a présenté, sans signe prémonitoire, un épisode fébrile, avec asthénie et anorexie importante. Rapidement, la température monte à 40°, accompagnée de sueurs nocturnes abondantes. Une douleur violente au niveau de l'articulation scapulo-humérale gauche apparaît.

L'examen des différents appareils montre à ce moment une rate nettement percutable et quelques signes diffus de bronchite.

Devant l'hypothèse d'une fièvre de Malte, on recherche une notion de contage. Il est absolument impossible de préciser l'origine de la maladie.

Les examens de laboratoire permettent de préciser le diagnostic.

L'intradermoréaction mélitococcique est fortement positive. Le sérodiagnostic est positif au 1/1.280e.

La formule sanguine montre une forte lymphocytose :

Polynucléaires neutrophiles	43
Lymphocytes	39
Moyens mononucléaires	11
Monocytes	7

Le traitement de la fièvre de Malte est mis en œuvre; le malade reçoit 34 grammes de streptomycine et 49 grammes d'auréomycine. Une amélioration se produit rapidement, les douleurs articulaires disparaissent, l'état général redevient excellent.

Nous revoyons ce malade un an après sa sortie de l'hôpital. La guérison s'est maintenue, sans séquelles.

En résumé : Forme sudoro-algique, avec arthrite scapulo-humérale. L'association streptomycine-auréomycine entraîne une guérison durable.

OBSERVATION VI (Gaston Bros..., 41 ans).

Le mode de contamination est difficile à préciser chez ce malade. Il présente depuis le début du mois de mars 1950, un ensemble de signes pathognomoniques de la fièvre de Malte : courbatures, céphalées, sueurs nocturnes abondantes, anorexie complète avec température à 40°. Ces épisodes fébriles évoluent de façon cyclique, donnant des rémissions qui durent parfois une semaine. La sulfamidothérapie n'a pas modifié cette évolution.

L'examen du malade à son entrée dans le service, en mai 1950, ne révèle qu'une splénomégalie assez importante, sans autre signe d'atteinte viscérale. Notons cependant la présence d'albumine dans les urines, probablement en rapport avec le traitement sulfamidé.

L'intradermoréaction est positive; le sérodiagnostic est positif au 1/1.280e.

La formule sanguine montre une mononucléose très accentuée :

Polynucléaires neutrophiles.....	32
Lymphocytes.....	34
Moyens mononucléaires.....	33
Monocytes.....	1

On met en œuvre l'auréomycine associée à la streptomycine. Le malade reçoit en tout 40 grammes d'auréomycine et 33 grammes de streptomycine. Le traitement s'échelonne sur quatorze jours.

La fièvre s'effondre en quatre jours, sans clocher prémonitoire, sous l'effet de cette thérapeutique. Le malade quitte l'hôpital en juin 1950.

Nous vérifions que le malade n'a pas présenté de rechute pendant l'année qui a suivi la fin du traitement.

En résumé : Forme sudorofébrile pure, sans localisation articulaire. Echec de la sulfamidothérapie. Guérison par l'association streptomycine-auréomycine. Pas de séquelle, ni de rechute un an plus tard.

OBSERVATION VII (Henri Font..., 18 ans).

Notre malade habitant une région où la fièvre de Malte évolue de façon endémique, nous ne sommes pas surpris de le voir présenter le tableau clinique de cette maladie : céphalée, anorexie, courbatures obligent le malade à s'aliter. La fièvre s'élève à 40°.

Devant cet ensemble de signes, le médecin traitant conseille l'hospitalisation.

L'examen du malade à son entrée dans le service, le 9 mars 1950, montre une splénomégalie très nette, avec légère hépatomégalie associées. Au point de vue articulaire, on trouve un point douloureux au niveau de l'articulation sacro-iliaque droite.

L'intradermoréaction à la mélitine est fortement positive.

Le sérodiagnostic est positif au 1/500e.

La formule sanguine montre une forte tendance à la mononucléose :

Polynucléaires neutrophiles	46
Eosinophiles	3
Moyens mononucléaires	22
Lymphocytes	19
Monocytes	10

Le malade est soumis à l'association auréomycine-streptomycine. On atteint la dose de 40 grammes d'auréomycine et 28 grammes de streptomycine. Le traitement dure quatorze jours.

Dès que cette thérapeutique a été mise en œuvre, il apparaît un clocher thermique à 40° qui rétrocède rapidement. A la fin du traitement, en avril 1950, l'apyrexie est complète, l'arthralgie sacro-iliaque droite a complètement disparu.

En résumé : Forme sudoro-algique avec grosse atteinte de l'état général; guérie rapidement par l'association streptomycine-auréomycine.

Pas de rechute un an après la fin du traitement.

OBSERVATION VIII (Gérard Andril..., 50 ans).

Ce malade s'occupe d'un troupeau de brebis dans les Hautes Pyrénées. De nombreux cas de mélitococcie ont été signalés dans le village où il habite. Le mode de contamination est donc facile à déterminer dans le cas présent.

La maladie débute par une période d'asthénie; peu à peu apparaissent des frissons prolongés avec sensation de fièvre sans douleur. Des sueurs nocturnes très abondantes complètent le tableau clinique. Le malade présente, en plus des signes caractéristiques d'une congestion pulmonaire, un petit épanchement pleural.

L'intradermoréaction est négative, mais le sérodiagnostic est positif à 1/320e.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.....	48
Lymphocytes.....	38
Moyens mononucléaires.....	5
Monocytes.....	9

On instaure la thérapeutique par les antibiotiques : 26 grammes de streptomycine et 40 grammes d'auréomycine sont administrés pendant les dix-huit jours de traitement. En quatre jours, la fièvre rétrocède. Les signes pulmonaires s'amendent et l'état général redevient florissant.

Douze mois après sa sortie de l'hôpital, le 4 juillet 1950, nous vérifions les résultats. La guérison s'est bien maintenue.

En résumé : Forme fébrile avec syndrome pulmonaire associé. Auréomycine et streptomycine entraînent rapidement la guérison.

Douze mois après, la guérison s'est bien maintenue sans rechute.

OBSERVATION IX (Pierre Co..., 50 ans).

Ce malade présente tout d'abord une fatigue générale sans autre signe d'accompagnement. Il va consulter son médecin qui soupçonne une fièvre de Malte en raison de la fréquence de cette affection dans la région.

Des douleurs articulaires apparaissent rapidement. Ces douleurs débutent au niveau du rachis cervical.

A peu près à la même époque apparaît une orchite qui ne présente aucune tendance à la suppuration.

Le médecin traitant met en œuvre un vaccin antibrucellique en injections sous-cutanées de Mérieux. Cette thérapeutique ne présente aucune efficacité sur les douleurs.

A son entrée dans le service, le malade se plaint surtout de douleurs au niveau du rachis cervical.

Il n'y a pas d'atteinte de l'état général; l'appétit est conservé. Il n'y a pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie.

Le sérodiagnostic d'Huddelson est fortement positif.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	61
— éosinophiles	1
— basophiles	1
Lymphocytes	2
Moyens mononucléaires	28
Monocytes	7

Le traitement classique par l'association streptomycine-auréomycine est instauré. Après le clocher thermique que nous retrouvons presque toujours au début de ce traitement, la défervescence s'établit de façon stable, les arthralgies disparaissent et le malade sort guéri du service, après avoir reçu 40 grammes d'auréomycine et 15 grammes de streptomycine.

Un an après la sortie de l'hôpital, le 29 septembre 1950, la guérison s'est bien maintenue, sans séquelles.

En résumé : Forme fébrile avec orchite et arthralgies nombreuses. Echec du vaccin antibrucellique sous-cutané. Guérison avec l'auréomycine associée à la streptomycine.

Pas de rechute un an après.

OBSERVATION X (Jean Vill..., 35 ans).

Ce malade nous signale dans ses antécédents des crises douloureuses épigastriques dont la symptomatologie est différente de celle de l'ulcus. D'autre part, des sueurs abondantes apparaissent de façon discontinue depuis déjà trois ans. Ces sueurs ne s'accompagnent ni d'un syndrome fébrile, ni d'algies articulaires.

L'état général décline; le malade fait faire de nouveaux examens et un sérodiagnostic mélitococcique est pratiqué; il est positif. Il est alors traité par une injection intraveineuse de vaccin; celle-ci provoque un choc important avec courbatures, lombalgie, grosse réaction fébrile. Le malade passe un an sans recevoir d'autre traitement.

Il entre à l'hôpital, présentant toujours des sueurs très abondantes, un syndrome fébrile léger, des arthralgies.

Les examens paracliniques, sérodiagnostic et intradermoréaction sont positifs, confirmant bien le diagnostic de fièvre ondulante.

Le traitement institué (3 grammes d'auréomycine par jour et 2 grammes de streptomycine) est bien supporté. Le malade reçoit en tout 28 grammes de streptomycine et 42 grammes d'auréomycine.

A la sortie de l'hôpital, le sérodiagnostic effectué est négatif. Douleurs et sueurs ont disparu définitivement.

En résumé : Forme sudoro-algique. Echec de la vaccinothérapie. Guérison par l'association streptomycine-auréomycine.

La guérison se maintient au bout d'un an.

Ainsi, nos dix malades ont tous guéri.

A vrai dire, nous ne nous attendions pas à un tel succès lorsque nous avions entrepris notre enquête pour connaître quelle était la persistance des résultats.

Ce n'est cependant pas la seule raison qui nous ait poussé à associer à cette thérapeutique le « vaccin intraveineux ».

En effet, chez les malades dont les observations vont suivre, nous avons noté des douleurs qui persistaient pendant le traitement et qui n'ont disparu qu'avec l'emploi du vaccin ou encore un état général qui restait médiocre malgré l'apyrexie obtenue et s'améliorait brusquement après la vaccinothérapie.

Cependant, tels qu'ils sont, ces résultats montrent que lorsque la vaccinothérapie est contre-indiquée, on est autorisé à utiliser seulement l'association antibiotique.

CHAPITRE II

L'association auréomycine-streptomycine. Vaccin intraveineux.

OBSERVATION XI (Pauline Gar...).

Cette malade est hospitalisée après avoir présenté un syndrome polyarthritique qui a atteint d'abord le poignet, ensuite le genou gauche, puis la hanche droite. En même temps, la malade présente un petit syndrome subfébrile accompagné de sueurs nocturnes.

Au moment de l'hospitalisation, l'examen complet nous révèle un léger syndrome fébrile associé à une arthrite sacro-iliaque. L'articulation est surtout douloureuse à l'occasion des mouvements, ce qui entraîne une impotence fonctionnelle.

En résumé : L'examen clinique révèle avant tout un syndrome sudoro-algique, la douleur étant localisée à l'articulation sacro-iliaque.

Les recherches de laboratoire confirment le diagnostic de fièvre ondulante. L'intradermoréaction est positive et le séro-diagnostic mélitococcique est positif au 1/640e.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	65
Lymphocytes	16
Moyens mononucléaires	16
Monocytes	1

Le malade reçoit d'abord, chaque jour, 1 gramme de streptomycine avec 3 grammes d'auréomycine. En tout, 40 grammes d'auréomycine et 20 grammes de streptomycine.

Cette thérapeutique entraîne rapidement une nette amélioration; la malade peut remuer dans son lit, ce qui lui était impossible auparavant, mais elle souffre encore à l'effort. On pratique alors des injections intraveineuses de vaccin; la première injection (1/40e) étant suivie d'un choc très important, on recommence ce traitement seulement huit jours après et toujours au 1/40e. La malade le supporte beaucoup mieux que la première fois. Les douleurs disparaissent entièrement. Une troisième injection de 1/40e est pratiquée quelques jours après. Cette personne quitte l'hôpital complètement guérie.

Un an après, la malade n'a présenté aucune rechute.

En résumé : Forme sudoro-algique avec localisation articulaires nombreuses et rebelles. Les antibiotiques associés à la vaccination intraveineuse entraînent une guérison durable.

OBSERVATION XII (Roger Pef..., 20 ans).

Nous avons à faire cette fois-ci à un berger des environs de Luchon. Il fait de longs séjours en montagne avec ses brebis. Les avortements sont fréquents dans le troupeau. La source de contamination ne fait aucun doute dans ce cas.

La maladie a débuté par un syndrome sudoro-fébrile typique : asthénie, anorexie, sueurs profuses, fièvre irrégulière persistant pendant trois mois.

Le médecin traitant fait faire un sérodiagnostic qui montre une agglutination au 1/640e. Le malade est alors envoyé à Purpan. L'examen complet ne décèle qu'un syndrome sudoro-fébrile sans localisation viscérale ou articulaire.

L'intradermoréaction est positive. La formule sanguine montre la mononucléose classique :

Polynucléaires neutrophiles.....	36
— éosinophiles.....	1
— basophiles.....	2
Lymphocytes.....	31

Moyens mononucléaires..... 20
Monocytes..... 10

Le malade est traité par l'association streptomycine-auréomycine. Les antibiotiques sont administrés progressivement aux doses suivantes : 3 grammes par jour d'auréomycine et 2 grammes de streptomycine. Pendant les dix-huit jours du traitement, le malade a reçu en tout 40 grammes d'auréomycine et 33 grammes de streptomycine.

De plus, trois injections intraveineuses de vaccin antimélitococcique sont pratiquées : la première de 1/40e, la deuxième de 1/20e, la troisième de 1/10e de centimètre cube.

L'évolution est très rapidement favorable. Le malade quitte l'hôpital apyrétique, complètement rétabli, le 13 juillet 1950. La guérison s'est maintenue sans rechute pendant les dix-huit mois qui ont suivi sa sortie de l'hôpital.

En résumé : Forme sudoro-fébrile sans localisation viscérale ou articulaire.

Guérison rapide. Pas de rechute.

OBSERVATION XIII (Mme Hélène Bo..., 21 ans).

La malade qui nous intéresse actuellement, habite dans les régions montagneuses de la Haute-Garonne. Elle s'occupe de ses brebis et elle nous signale de nombreux avortements dans son troupeau. De plus, il y a deux autres cas de fièvre de Malte dans la région. Il était donc logique de penser à une mélitococcie en présence du syndrome sudoro-algique typique qu'a présenté cette malade.

Le début de la maladie a été assez brutal. Actuellement, frissons, asthénie, céphalée, sueurs, s'associent à une hyperthermie atteignant d'emblée 40°. Les arthralgies prennent une place primordiale dans le tableau clinique. Les articulations atteintes sont d'abord celles des membres, puis celles de la colonne lombaire et les articulations temporomaxillaires.

A son entrée à l'hôpital, le 19 mars 1951, la malade est fortement amaigrie, très asthéniée. La température est à 39° ; les articulations des membres inférieurs sont douloureuses.

Les examens paracliniques, intradermoréaction à la mélitine et sérodiagnostic mélitococcique sont positifs.

Le traitement antibiotique est mis en œuvre sans retard.

La malade reçoit 3 grammes par jour d'auréomycine jusqu'à ce que l'on ait atteint la dose totale de 40 grammes. La streptomycine est administrée à la dose de 2 grammes par jour pendant vingt-sept jours. La malade a ainsi reçu 54 grammes de streptomycine.

De plus, on associe des injections intraveineuses de vaccin : quatre injections en tout : la première fois, 1/40e de centimètre cube; la deuxième fois, 1/20e; la troisième et la quatrième fois, 1/10e de centimètre cube. Les injections sont séparées entre elles par quelques jours d'intervalle.

L'efficacité de cette méthode thérapeutique est une fois de plus confirmée par la guérison complète de notre malade. L'apyrexie est définitivement établie et les phénomènes douloureux ont cessé. La malade quitte l'hôpital le 21 avril 1951.

En résumé : Forme sudoro-algique avec nombreuses localisations articulaires. Guérison par l'association auréomycine-streptomycine-vaccin intraveineux.

OBSERVATION XIV (Lucien Mar..., 46 ans).

Notre malade habite dans la région d'Aspet; il y a eu plusieurs avortements dans son troupeau et un de ses voisins a présenté une fièvre de Malte; l'origine mélitococcique de la maladie ne fait pas de doute.

L'affection de ce malade a débuté par un état subfébrile, sans autre signe. Le médecin traitant pose le diagnostic de fièvre de Malte et instaure un traitement constitué par la streptomycine à la dose de 1 gramme par jour et le vaccin intraveineux associé. La température baisse, mais l'apyrexie ne dure que deux jours; très vite, la fièvre, les sueurs réappa-

raissent, accompagnées de douleurs articulaires au niveau des hanches, du genou, des chevilles.

Lorsque le malade est hospitalisé en janvier 1951, on trouve surtout une augmentation importante du volume du foie et de la rate; de plus, les mouvements au niveau de la hanche droite sont limités et douloureux. L'intradermo-réaction et le sérodiagnostic mélitococcique sont positifs.

La formule sanguine montre une forte mononécléose :

Polynucléaires neutrophiles.....	44
Lymphocytes.....	14
Moyens mononucléaires.....	36
Monocytes.....	6

Le malade reçoit alors 33 grammes de streptomycine et 53 grammes d'auréomycine; ce traitement s'échelonne sur une durée de vingt-deux jours. On associe, de plus, trois injections intraveineuses de vaccin, séparées par quelques jours d'intervalle. La première injection est de 1/20e de centimètre cube; la deuxième, de 1/10e et la troisième, de 1/8e de centimètre cube.

Le malade quitte l'hôpital, le 3 février 1951, guéri, apyrétique et ne souffrant plus de ses articulations. Nous vérifions que cette guérison s'est maintenue sans rechute, ni séquelle, un an et demi après sa sortie de l'hôpital.

En résumé : Forme sudoro-algique traitée sans succès par la streptomycine associée au vaccin intraveineux. Guérison par l'association auréomycine-streptomycine-vaccin.

Pas de rechute un an et demi après.

OBSERVATION XV (Tarinsio Seg...).

Cet ouvrier agricole travaille dans une ferme où se trouve un troupeau de brebis; nous avons de fortes raisons de penser que ce malade s'est contaminé au contact de ces animaux.

La maladie débute par un malaise général accompagné de

fièvre, sueurs et courbatures. Le sérodiagnostic à la mélitine, pratiqué par le médecin traitant, est positif au 1/160e.

A l'entrée dans le service, le 19 août 1950, le malade présente un assez bon état général; constipation, hépatomégalie et splenomégalie, présence de quelques adénopathies dans la région inguinale sont les seuls signes que nous décelons à ce stade. Il n'y a pas d'arthralgie spontanée et l'exploration des articulations ne décèle aucune douleur provoquée. L'intradermoréaction est positive.

Le sérodiagnostic, à l'entrée dans le service, est positif au 1/80e.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.....	54
Lymphocytes.....	17
Moyens mononucléaires.....	23
Monocytes.....	2

Le traitement habituel est mis en œuvre. Le malade reçoit 30 grammes de streptomycine et 45 grammes d'auréomycine à la dose respective de 2 et 3 grammes par jour. On fait de plus une injection intraveineuse de vaccin au 1/40e.

Cette thérapeutique provoque une guérison complète qui est stabilisée un an et demi après que notre malade a eu quitté l'hôpital, le 13 septembre 1950.

En résumé : Forme sudoro-fébrile avec adénopathies, guérie par l'association auréomycine-streptomycine-vaccin intraveineux.

Pas de rechute un an et demi après.

OBSERVATION XVI (Jean Duf..., 37 ans).

Ce malade a de fortes raisons de contracter une fièvre de Malte. Il a l'habitude de manger du fromage frais; récemment, il a aidé une brebis à avorter et il existe des cas de fièvre de Malte dans une ferme voisine.

L'affection débute insidieusement par des céphalées accompagnées d'une fièvre en plateau à 38° et de sueurs nocturnes.

Un premier traitement est instauré à l'hôpital de Saint-Gaudens, où le diagnostic de mélitococcie est établi par l'examen de la séro-agglutination; le vaccin intraveineux amène une amélioration, mais celle-ci est de courte durée; brusquement, la fièvre se rallume et une orchite gauche non suppurée fait son apparition.

Le malade est alors hospitalisé à Toulouse, en avril 1950; l'orchite gauche persiste; de plus, des arthralgies complètent le tableau clinique; les articulations scapulo humérales et sacrocoxales sont atteintes.

Les recherches de laboratoire montrent un sérodiagnostic positif au 1/320e et une formule sanguine à type mononucléose :

Polynucléaires neutrophiles.....	60
Lymphocytes.....	5
Moyens mononucléaires.....	29
Monocytes.....	6

Le malade reçoit d'abord 60 grammes d'auréomycine avec 50 grammes de streptomycine. Les douleurs ayant repris légèrement après quelques jours de régression, on recommence ce même traitement en y ajoutant cette fois une injection intraveineuse de vaccin au 1/20e.

Le malade a reçu en tout :

60 + 25 = 85 grammes d'auréomycine.
50 + 21 = 71 grammes de streptomycine.

Après le traitement, le séromalte reste positif.

Cependant, le malade ne souffre plus de ses arthralgies, est apyrétique; il est cliniquement guéri.

Il peut quitter l'hôpital le 24 mai 1950.

En résumé : Forme sudoro-algique avec nombreuses localisations ostéo-articulaires et orchite non suppurée. Echec de la vaccinothérapie. L'association auréomycine-streptomycine

ne supprime pas les douleurs. Guérison clinique par l'au réomycine-streptomycine associées au vaccin intraveineux.

Pas de rechute dans l'année qui a suivi le traitement.

OBSERVATION XVII (Mme Odette Me..., 31 ans).

Habite à Toulouse; elle ne se déplace que très rarement à la campagne, mais elle a l'habitude de consommer des fromages frais; ces fromages sont probablement à l'origine de la maladie.

Cette maladie a débuté par des signes peu spécifiques; l'association de poussées fébriles à des douleurs cervicales accompagnées d'asthénie profonde fait penser à la mélitococcie.

La malade est hospitalisée le 27 juin 1950.

On pratique alors des examens de laboratoire pour étayer ce diagnostic.

Le séromalte est positif au 1/320e, l'intradermoréaction est fortement positive et la formule sanguine a une nette tendance vers la mononucléose :

Polynucléaires neutrophiles.....	52
Lymphocytes.....	3
Moyens mononucléaires.....	31
Monocytes.....	14

Les douleurs articulaires rendent les mouvements pénibles; les articulations atteintes sont tout d'abord le genou droit, puis les articulations sacro-iliaques et sternoclaviculaires.

Devant cet ensemble de signes pathognomoniques, on instaure le traitement habituel de la fièvre de Malte. La malade reçoit en tout : 40 grammes de streptomycine associés à 38 grammes d'auréomycine. On lui fait, en plus, cinq injections intraveineuses de vaccin. La première injection est de 1/20e de centimètre cube; la deuxième encore de 1/20e, la troisième de 1/10e, la quatrième de 1/5e et enfin la cinquième de 1/3 de centimètre cube.

Ces traitements associés sont suivis d'une guérison complète : Chute de la fièvre et disparition des arthralgies.

Il n'y a pas de rechute un an après la guérison.

En résumé : Forme sudoro-algique avec nombreuses localisations articulaires. Guérison par l'association streptomycine-auréomycine-vaccin intraveineux.

Pas de rechute un an après.

OBSERVATION XVIII (Georges Piq..., 18 ans).

Ce jeune malade habite dans les régions montagneuses de l'Ariège, où la fièvre de Malte sévit de façon endémique.

La maladie débute par un gonflement du genou droit, accompagné d'un sydrome sudorothermique léger. Le traitement d'épreuve au salycilate ne donnant aucun résultat, le médecin traitant pense à la fièvre de Malte et on pratique sérodiagnostic et intradermoréaction. Ces examens de laboratoire étant positifs, le malade est hospitalisé à Pamiers, où il reçoit deux injections intraveineuses de vaccin. L'état du malade s'améliore, mais il y a très vite réapparition de la fièvre, des sueurs, des douleurs.

Le malade entre alors au service du Professeur Tapie, en octobre 1950.

Les examens de laboratoire sont faits à nouveau dans ce service. Le sérodiagnostic et l'intradermoréaction sont toujours positifs. La formule sanguine montre une forte mononucléose :

Polynucléaires neutrophiles.....	38
— éosinophiles.....	3
Lymphocytes.....	17
Moyens mononucléaires.....	32
Monocytes.....	10

L'examen clinique révèle à ce moment la présence d'un point douloureux au niveau de l'articulation sacro-iliaque

droite; le foie et la rate sont légèrement augmentés de volume.

Le malade reçoit 1 gr. 50 de streptomycine et 3 grammes d'auréomycine par jour. L'auréomycine est administrée, au début du traitement, à doses progressives. On atteint ainsi la dose totale de 66 grammes d'auréomycine et de 50 grammes de streptomycine; trois injections intraveineuses sont associées à ce traitement. La guérison survient très rapidement. Les signes septicémiques et les signes de localisation ostéo-articulaires disparaissent sans laisser de traces. Le malade quitte l'hôpital le 9 décembre 1950.

Il n'y a pas de rechute pendant les douze mois qui suivent la guérison.

En résumé : Forme sudoro-algique avec localisations articulaires nombreuses. Echec de la vaccinothérapie intraveineuse.

Guérison par l'association streptomycine - auréomycine - vaccin intraveineux.

Pas de rechute douze mois après.

OBSERVATION XIX (Jean-Baptiste Ba..., 52 ans).

Ce malade a présenté une forme de fièvre de Malte particulièrement rebelle à toute thérapeutique. La maladie a débuté par une lombalgie qui a duré huit jours environ. Une fois cette crise douloureuse passée, le malade ressent une violente douleur localisée le long du trajet du nerf sciatique et qui atteint son paroxysme au cours de la nuit.

Cette névralgie cesse pendant quelques jours, pour reprendre avec une intensité encore accrue.

Une troisième crise douloureuse, extrêmement violente, oblige le malade à entrer à l'hôpital en janvier 1950. L'examen complet du malade révèle la présence de points douloureux le long du trajet du nerf sciatique; les autres appareils sont indemnes de toutes lésions; il n'y a ni fièvre, ni sueurs. Un examen radiographique de la région douloureuse ne montre rien d'anormal.

La formule hématologique présente une forte tendance vers la mononucléose :

Polynucléaires neutrophiles	49
— éosinophiles	1
Lymphocytes	15
Moyens mononucléaires	27
Monocytes	8

On pratique alors une intradermoréaction à la mélitine qui est fortement positive; le diagnostic de névralgie sciatique d'origine mélitococcique est maintenant confirmé.

Le traitement habituel, 2 grammes de streptomycine et 3 grammes d'auréomycine par jour, est très mal supporté; le malade présente des clochers thermiques élevés, des vomissements répétés. On arrête quelques jours toute thérapeutique et on reprend avec 1 gramme de streptomycine par jour et une injection endoveineuse de vaccin de 1/40e, suivie de l'injection de 1/20e de centimètre cube.

Le vaccin intraveineux provoque chaque fois un choc avec réaction fébrile importante. Nous remarquons que, du fait de l'arrêt du traitement, le malade n'a reçu que 20 grammes d'auréomycine.

A sa sortie de l'hôpital, en mars 1950, notre ancien malade présente un excellent état général et ne souffre plus de sa névralgie sciatique. Cependant, le point douloureux lombaire persiste toujours et nous apprenons que de nouvelles crises douloureuses localisées avant tout à la colonne lombaire ont apparu depuis sa sortie de l'hôpital.

Le demi-échec de notre thérapeutique est probablement en rapport avec l'insuffisance des doses d'antibiotiques reçues par notre malade.

En résumé : Forme algique pure, avec sciatique et lombalgie. Pas de localisation viscérale. L'auréomycine étant très mal supportée, on ne peut donner les doses normales de cet antibiotique.

Continuation du traitement avec streptomycine et vaccin intraveineux.

Persistance de certaines douleurs.

OBSERVATION XX (Abr..., 18 ans).

Voici un cas de mélitococcie à forme sudoro-algique.

L'affection a débuté par une pyrexie à type oscillant, s'accompagnant de sueurs profuses et d'une douleur localisée le long du trajet du sciatique. Cette douleur siège au niveau de l'articulation sacro-iliaque et s'irradie vers la fesse et la région postérieure de la cuisse. La douleur est assez importante pour entraîner une certaine impotence fonctionnelle.

L'intradermoréaction à la mélitine et le sérodiagnostic sont négatifs.

La formule présente une légère tendance à la mononucléose :

Poylnucléaires neutrophiles.....	60
— éosinophiles.....	1
Lymphocytes.....	13
Moyens mononucléaires.....	16
Monocytes.....	10

L'hémoculture est négative.

L'examen radiographique de l'articulation sacro-iliaque montre un flou de l'interligne articulaire.

Devant cet ensemble de signes faisant soupçonner une fièvre de Malte, on commence un traitement d'épreuve. Le malade reçoit 2 grammes de streptomycine et 3 grammes d'auréomycine par jour. En plus, on pratique deux vaccinations intraveineuses à huit jours d'intervalle. Chaque fois, on injecte 1/40e de centimètre cube de ce vaccin.

Ce traitement entraîne rapidement une chute de la température et une diminution des douleurs. Le malade peut alors recommencer à marcher.

Une radiographie pratiquée en fin de traitement, permet de vérifier la guérison de cette sacrocoxite mélitococcique.

Le malade sort de l'hôpital, le 16 décembre 1950, apyrétique, marchant normalement, après avoir reçu 43 grammes de streptomycine et 61 grammes d'auréomycine.

Nous apprenons, six mois après, que des douleurs ont apparu après la fin du traitement, mais ces douleurs, qui ne sont accompagnées ni de fièvre, ni de sueurs, disparaissent rapidement sans laisser de traces.

En résumé : Sacrocoxite mélitococcique associée à un syndrome sudoro-fébrile. Le traitement habituel donne un résultat immédiat suivi d'une rechute de courte durée, puis de guérison définitive.

OBSERVATION XXI (Pierre T..., 43 ans).

M. T..., propriétaire-éleveur, présente depuis trois mois des douleurs à type névritique dans le bras droit, sans fièvre; brusquement, il présente une forme hautement fébrile d'allure sévère.

Le sérodiagnostic est positif au 1/280e.

Le malade est mis en traitement le 2 février 1951.

La streptomycine à la dose de 1 gramme par jour associée à l'auréomycine à dose progressive (0 gr. 50 - 1 - 2 - et 3 grammes), ramènent la température à la normale.

Le malade reçoit au total 30 grammes de streptomycine et 75 grammes d'auréomycine; il reçoit, en outre, quatre injections de vaccin (1/40e, 1/10e, 1/5e, 1/2 centimètre cube) auxquelles il ne réagit que par une élévation thermique peu importante. Toutefois, il ressent à partir de la première piqûre une sensation franche de bien-être qui ne la quittera plus.

Depuis un an, il ne présente aucun signe pathologique.

En résumé : Forme fébrile grave, traitée avec succès par l'association auréomycine-streptomycine-vaccin intraveineux,

OBSERVATION XXII (Jean Ous..., 10 ans).

Notre petit malade, habitant Labroquère, a présenté au début de sa maladie un syndrome grippal d'apparence banale, avec sensation de fatigue, courbature, fièvre et sueurs.

Tous ces signes réapparaissent au bout de quelques jours, après une courte rémission. Le médecin traitant pratique un sérodiagnostic mélitococcique qui est positif.

Le malade est alors examiné par le Professeur Tapie, qui le fait hospitaliser dans son service, le 10 février 1951.

L'enfant a maigri de quelques kilos; sue abondamment la nuit; sa température se maintient à 40° et il se plaint de douleurs fugaces dans les membres et surtout au niveau de la ceinture sacro-iliaque.

L'examen complet ne montre aucune localisation viscérale. Cependant, cet enfant a de l'albumine dans les urines et son urée sanguine est assez élevée (0 gr. 40).

Le diagnostic étant suffisamment établi, on ne pratique pas d'intradermoréaction.

La formule sanguine montre une forte mononucléose :

Polynucléaires neutrophiles	31
— éosinophiles	1
Lymphocytes	14
Moyens mononucléaires	47
Monocytes	7

Le traitement habituel est mis en œuvre. On donne au petit malade 1 gramme de streptomycine et 2 gr. 50 d'auréomycine par jour; au total, 28 grammes de streptomycine et 60 grammes d'auréomycine.

Un clocher thermique à 40° apparaît au début du traitement. On associe à ce traitement la vaccinothérapie intraveineuse; d'abord 1/50e, puis 1/20e et enfin 1/15e de centimètre cube. Chaque injection est séparée par cinq jours d'intervalle.

Ce traitement provoque rapidement une guérison complète; douleurs et épisodes fébriles disparaissent définitivement. Le 9 mars 1951, notre jeune malade quitte l'hôpital.

En résumé : Forme sudoro-algique avec arthralgies sacro-iliaques; guérison par auréomycine-streptomycine-vaccin intraveineux.

OBSERVATION XXIII (Mar..., 46 ans).

Notre malade habite dans la région d'Aspet; il y a eu plusieurs avortements dans son troupeau et un de ses voisins a présenté une fièvre de Malte.

L'affection de ce malade a débuté par un état subfébrile, sans autre signe. Le médecin traitant pose le diagnostic de fièvre de Malte et institue un traitement à la streptomycine (1 gramme par jour) et vaccin intraveineux associés; la température baisse, mais l'apyrexie ne dure que deux jours. Très vite, la fièvre, les sueurs réapparaissent, accompagnées de douleurs articulaires au niveau des hanches, des genoux, des chevilles.

Lorsque notre malade est hospitalisé, le 12 janvier 1951, on trouve une augmentation du volume du foie et de la rate. De plus, les mouvements au niveau de la hanche droite sont limités et douloureux.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.....	44
Lymphocytes.....	14
Moyens mononucléaires.....	36
Monocytes.....	6

L'intradermoréaction et le sérodiagnostic mélitococcique sont positifs. Le malade reçoit 33 grammes de streptomycine et 53 grammes d'auréomycine. On associe à ce traitement trois injections intraveineuses de vaccin; la première injection contient 1 centimètre cube de vaccin dilué au 1/20e; la deuxième injection, 1 centimètre cube de vaccin dilué au

1/10e et la dernière injection, 1 centimètre cube de vaccin dilué au 1/8e.

La guérison se manifeste sans tarder et le malade quitte l'hôpital le 3 février 1951.

En résumé : Forme sudoro algique avec localisation viscérale. Traitement par streptomycine-auréomycine-vaccin intraveineux. Guérison stabilisée un an après la fin du traitement.

OBSERVATION XXIV (André Pey..., 32 ans).

La source de la contamination est facile à préciser chez ce malade. Celui-ci a un troupeau dont il s'occupe activement. Il y a plusieurs avortements dans ce troupeau. D'autre part, des cas de mélitococcie ont été signalés fréquemment dans la région où habite notre malade.

La maladie a commencé, dans ce cas, par une simple fatigue, sans aucun autre signe d'accompagnement. Après cette période d'asthénie, qui a duré deux ou trois mois, apparaissent des frissons, des céphalées, des sueurs nocturnes. Le médecin appelé à ce moment pratique des examens de laboratoire qui confirment le diagnostic de mélitococcie.

Le malade est hospitalisé le 29 décembre 1950.

L'intradermoréaction à la mélitine est fortement positive et le sérodiagnostic est positif à 1/80e.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophies.	59
— éosinophiles.	1
— basophiles.	1
Lymphocytes.	10
Moyens mononucléaires.	23
Monocytes.	6

Trois mois après ce premier épisode fébrile, apparaissent des douleurs articulaires au niveau des genoux, des poignets et des épaules. Puis ces signes s'atténuent et c'est alors qu'ap-

paraît une orchite. Cette orchite évolue vers la suppuration. Une ponction ramène du pus dont la culture révèle des brucellas.

Une ulcération se produit au niveau du scrotum.

Le malade est apyrétique lorsque débute son traitement.

Le traitement institué est le suivant :

Streptomycine. . . 2 grammes par jour.
Auréomycine. . . . 3 grammes par jour.

soit en tout : 60 grammes d'auréomycine et 40 grammes de streptomycine.

De plus, on associe plusieurs injections intraveineuses de vaccin ; la première injection est de 1/50e de centimètre cube ; la deuxième, de 1/20e ; la troisième, de 1/10e ; la quatrième, de 1/4 et la dernière injection de 1/2 centimètre cube.

Mais aucune réaction fébrile n'accompagne ces injections intraveineuses.

Le malade se sent bien, l'ulcération se nettoie, paraît évoluer vers la cicatrisation, lorsque des raisons personnelles l'obligent à quitter l'hôpital le 9 février 1951. Nous apprenons plus tard que le malade a conservé un excellent état général, mais que sa fistule scrotale s'est rouverte.

En résumé : Forme sudoro-algique avec localisations articulaires multiples et orchite suppurée.

La thérapeutique habituelle provoque une diminution des douleurs articulaires, mais l'orchite continue à suppurer.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DES RESULTATS OBTENUS ET DES METHODES D'UTILISATION

I. — Les résultats.

Un examen rapide de ces observations permet déjà d'affirmer la grande efficacité de cette méthode.

A) Association streptomycine-auréomycine.

Les dix malades traités par l'association streptomycine-auréomycine ont été guéris dans les premiers jours du traitement. La défervescence se produit rapidement et l'apyrexie s'établit de façon stable.

Les arthralgies disparaissent également dès les premiers jours du traitement.

Cette action immédiate des antibiotiques sur les phénomènes généraux et les douleurs est remarquable. C'est la première fois que l'on se trouve en présence d'une thérapeutique agissant vite et d'une façon constante.

Il nous paraît intéressant de noter que plusieurs de ces malades avaient été auparavant traités sans succès par d'autres méthodes.

Mme Clau... (Observation III) avait déjà reçu, sans succès, de la streptomycine seule.

Cour... (Observation IX) avait été traité par le vaccin antibrucellique de Mérieux. Ce traitement n'avait entraîné aucune amélioration.

Vil... (Observation X). Ce malade avait déjà reçu du vaccin intraveineux, sans succès.

Les résultats obtenus dans ces cas par l'association auréomycine-streptomycine n'en sont que plus spectaculaires.

B) Association streptomycine-auréomycine. Vaccin intraveineux.

Les malades traités par l'association streptomycine-auréomycine-vaccin intraveineux sont plus nombreux; ils sont au nombre de quatorze. Nous enregistrons un échec (mais le malade n'avait pu supporter l'auréomycine à doses suffisantes) et un insuccès dû à la persistance d'une lésion locale.

Nous pensons toutefois que cette dernière méthode est encore plus efficace que la précédente. En effet, parmi ces quatorze malades, beaucoup présentaient des formes particulièrement rebelles à toute thérapeutique; les localisations ostéo-articulaires ou viscérales étaient fréquentes.

Parmi les malades traités par cette dernière association, certains avaient reçu auparavant d'autres traitements.

Mar... (Observation XIV) avait reçu sans succès la streptomycine associée au vaccin intraveineux.

Duf... (Observation XVI) avait présenté une forme sudoroalgique avec nombreuses localisations articulaires et une orchite non suppurée. La vaccinothérapie

était restée sans résultat. L'association auréomycine-streptomycine n'avait pas supprimé les douleurs. Seule l'auréomycine-streptomycine associées au vaccin intraveineux a donné une guérison durable.

Piq... (Observation XVIII) présente une forme sudoro-algique, avec localisations articulaires et viscérales. La vaccinothérapie intraveineuse ne provoque aucune amélioration. L'association auréomycine-streptomycine-vaccin intraveineux entraîne la guérison.

Ba... (Observation XIX). Ce malade a présenté uniquement une lombalgie, puis une névralgie sciatique dont l'origine mélitococcique a pu être établie par les examens de laboratoire.

Le malade n'ayant pas pu supporter les doses normales d'auréomycine, on a continué le traitement uniquement avec la streptomycine et le vaccin intraveineux. La névralgie sciatique qui faisait fortement souffrir le malade, a été rapidement guérie, mais certaines douleurs lombaires ont persisté. Nous ne pouvons considérer ce cas comme un échec, les doses d'antibiotiques administrées au malade étant inférieures aux doses normales.

Le seul échec véritable de notre méthode est observé chez M. André Pey... (Observation XXIV). Ce malade a présenté une forme sudoro-algique avec localisations articulaires multiples et, de plus, une orchite suppurée. Après une amélioration temporaire, l'orchite continue à suppurer malgré le traitement. Cependant, le malade est apyrétique; il ne présente plus de poussées évolutives.

Nous pouvons donc établir le tableau suivant.

CAS	FORME	DEBUT	DOSE TOTALE Auréomycine	DOSE TOTALE Streptomycine	VACCIN	RESULTAT IMMÉDIAT	RESULTAT A DISTANCE
1. An... (Marc) 49 ans.....	Sudoro-fébrile orchite	2e mois	49 gr.	36 gr.		guérison	guérison 18e mois
2. Bin... (Andrée) 26 ans.....	Sudoro-algique	5e mois	20 gr.	15 gr.		guérison	guérison 12e mois
3. Clau... (Léontine) 57 ans.....	Sudoro-algique	9e mois	20 gr.	45 gr.		guérison	guérison 14e mois
4. Fray... (Claude) 18 ans.....	Sudoro-algique		49 gr.	37 gr.		guérison	guérison 12e mois
5. Rum... (Paul) 52 ans.....	Sudoro-algique		49 gr.	34 gr.		guérison	guérison 12e mois
6. Bros... (Gaston) 41 ans.....	Sudoro-fébrile	3e mois	40 gr.	33 gr.		guérison	guérison 12e mois
7. Font... (Henri) 18 ans.....	Sudoro-algique		40 gr.	28 gr.		guérison	guérison 12e mois
8. And... (Gérard) 50 ans.....	Fébrile		40 gr.	26 gr.		guérison	guérison 12e mois
9. Com... (Pierre) 50 ans.....	Fébrile orchite		40 gr.	15 gr.		guérison	guérison 12e mois
10. Vil... (Jean) 35 ans.....	Sudoro-algique		42 gr.	28 gr.		guérison	guérison 12e mois
11. Gar... (Pauline) 30 ans.....	Sudoro-algique		40 gr.	20 gr.	1/40-1/40 1/40	guérison	guérison 12e mois
12. Pef... (Roger) 20 ans.....	Sudoro-fébrile		40 gr.	33 gr.	1/40-1/20 1/10	guérison	guérison 18e mois

CAS	FORME	DEBUT	DOSE TOTALE Auréomycine	DOSE TOTALE Streptomycine	VACCIN	RESULTAT IMMÉDIAT	RESULTAT A DISTANCE
13. Bo... (Hélène) 21 ans.....	Sudoro-algique		40 gr.	54 gr.	1/40-1/20 1/10	guérison	guérison 12e mois
14. Mar... (Lucien) 46 ans.....	Sudoro-algique		53 gr.	33 gr.	1/20-1/10 1/8	guérison	guérison 12e mois
15. Seg... (Tarinsio)....	Sudoro-fébrile		45 gr.	30 gr.	1/40	guérison	guérison 18e mois
16. Duf... (Jean) 37 ans.....	Sudoro-algique orchite		85 gr.	61 gr.	1/20	guérison	guérison 12e mois
17. Mer... (Odette) 31 ans.....	Sudoro-algique		38 gr.	40 gr.	1/20-1/20 1/10-1/5-1/3	guérison	guérison 12e mois
18. Piq... (Georges) 18 ans.....	Sudoro-algique		66 gr.	50 gr.	1/40-1/20 1/15	guérison	guérison 12e mois
19. Bar... (J.-B.) 52 ans.....	Algique		20 gr.	66 gr.	1/40-1/20	guérison 12e mois traitement mal supporté, insuffisant	
20. Abr... 18 ans.....	Sudoro-fébrile Sacrocoxite		61 gr.	43 gr.	1/40-1/40	guérison 6e mois persistance de quelques douleurs	
21. T... (Pierre) 43 ans.....	Fébrile		75 gr.	30 gr.	1/40-1/10 1/5-1/2	guérison	guérison 12e mois
22. Ous... (Jean) 10 ans.....	Sudoro-algique Sacrocoxite		60 gr.	28 gr.	1/50-1/20 1/15	guérison	guérison 6e mois
23. Mar... 46 ans.....	Sudoro-algique		53 gr.	33 gr.	1/20-1/10 1/8	guérison	guérison 18e mois
24. Pey... (André) 32 ans.....	Sudoro-algique orchite suppurée		60 gr.	40 gr.	1/50-1/20 1/10-1/4-1/2	échec	échec

II. — Les méthodes d'utilisation.

L'auréomycine et la streptomycine sont administrées en même temps. La durée du traitement dépasse rarement vingt-cinq à trente jours. Pour la plupart des malades que nous avons pu observer, le traitement s'échelonne sur vingt-cinq jours.

1° L'auréomycine.

On fragmente la dose journalière en plusieurs prises, ce qui facilite l'absorption de l'antibiotique et maintient un taux constant dans l'organisme.

Nous avons prescrit des doses progressives pendant les premiers jours du traitement. Le premier jour, 0 gr. 25; le deuxième jour, 0 gr. 50; le troisième jour, 1 gramme, etc..., jusqu'à ce que l'on atteigne la dose de 3 grammes par jour.

On administre cette dose pendant quinze jours à trois semaines. La dose totale atteinte est, en général, de 40 grammes.

Il est évident que ce schéma thérapeutique n'a rien d'absolu. On doit adopter la posologie au poids du malade et à sa tolérance individuelle.

Les effets toxiques provoqués par l'auréomycine sont avant tout des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée; ces troubles sont fréquents, mais ils ne représentent jamais un danger grave pour le malade et ils ne nécessitent que très rarement l'interruption du traitement.

D'ailleurs, ces troubles sont efficacement combattus par l'administration de vitamine B 12.

2° La streptomycine.

La streptomycine est administrée en même temps que l'auréomycine et par voie parentérale.

Nous avons utilisé des doses quotidiennes allant de 1 à 2 grammes. La dose de 1 gramme a paru souvent suffisante pendant les trois ou quatre semaines nécessaires au traitement.

La dose totale de streptomycine administrée au malade atteint en général 30 ou 40 grammes.

Cette association auréomycine-streptomycine représente une méthode thérapeutique sans danger réel, facile à manier et la durée du traitement est relativement courte.

Nous nous devons de signaler un fait à peu près constant, apparaissant pendant les premiers jours du traitement. Il s'agit d'une recrudescence thermique atteignant souvent 40° et disparaissant très rapidement.

Cette hyperthermie brusque et la chute thermique qui suit rappellent par certains côtés celle du vaccin intraveineux. L'antibiotique provoquerait une véritable lyse microbienne dans l'organisme et ce clocher serait le premier signe avant-coureur de la guérison.

3° La vaccinothérapie intraveineuse.

Elle nécessite un examen préalable du malade en vue de rechercher une lésion rénale et surtout cardiovasculaire. Cet examen doit être fait systématiquement pour éviter tous accidents. Il doit être renouvelé avant chaque injection.

La posologie adoptée dans le service du Professeur Tapie est la suivante :

1re	injection.....	1/40e	de centimètre cube
2e	—	1/20e	—
3e	—	1/10e	—
4e	—	1/4	—
5e	—	1/2	—

Il est rare que l'on pratique un plus grand nombre d'injections intraveineuses de vaccin (1).

Le choc fébrile constaté à la suite de la première injection endoveineuse d'une faible quantité de vaccin est pratiquement constant; très spectaculaire, ce choc ne présente pas un danger pour le malade normal.

A condition d'observer les règles de prudence que nécessite toute thérapeutique de choc, la vaccinothérapie bien conduite ne donne pas d'accidents.

Comme nous pouvons le voir dans le tableau précédent, nous avons souvent associé la vaccinothérapie intraveineuse aux antibiotiques, bien que des résultats excellents aient été enregistrés avec les antibiotiques seuls.

Cette attitude, paradoxale au premier abord, s'explique facilement : aucune thérapeutique ne donne cette impression immédiate de bien-être et de guérison que provoque le vaccin intraveineux. Comme nous l'avons déjà dit, certains symptômes ne cèdent qu'après la vaccinothérapie.

D'autre part, cette méthode est dans la lignée d'autres thérapeutiques où antibiotiques et méthodes de choc sont associées. Les blennorragies rebelles par exemple, sont traitées efficacement par l'association des médications de choc à la pénicillothérapie ou à la streptomycinothérapie.

(1) Le plus souvent même, nous nous contentons de quatre ou même de trois réactions fébriles.
Si les réactions sont faibles, la progression est plus rapide.
Si elles sont mal supportées, la même dose doit être renouvelée.

De plus, la menace d'une rechute pesant toujours sur l'avenir de ces malades, nous étions en droit de nous demander si ces succès thérapeutiques n'étaient pas de simples rémissions passagères. Le temps a confirmé l'efficacité de cette association d'antibiotiques; mais la médication de choc apporte une chance de plus et non négligeable de pérennité de guérison chez ces convalescents qui vont plus ou moins rapidement s'exposer à de nouvelles contaminations.

Le seul inconvénient grevant cette méthode thérapeutique est son prix de revient élevé; les antibiotiques utilisés, streptomycine et auréomycine, sont chers et les doses nécessaires importantes.

La vaccinothérapie exige une surveillance constante et pratiquement l'hospitalisation.

***

Depuis que nous avons rédigé cette thèse, que nous n'avons pu soutenir l'an dernier pour des raisons indépendantes de notre volonté, de nombreux cas ont été traités dans ce même service. Ils confirment largement notre opinion sur l'intérêt de la triple association : streptomycine-auréomycine-vaccin intraveineux.

Lorsqu'un malade se présente actuellement, il est soumis d'abord aux antibiotiques pour toute la durée de son traitement, soit environ quatre semaines. Il reçoit un gramme de streptomycine (les doses supérieures n'ayant pas paru utiles) et 2 gr. 50 à 3 grammes d'auréomycine (en arrivant progressivement à ce chiffre).

Au cours de la première semaine habituellement, le malade devient apyrétique,

A ce moment-là, si son âge et son bilan rénal et cardiovasculaire le permettent et s'il n'existe pas de lésions tuberculeuses évolutives associées, on commence la vaccinothérapie intraveineuse aux doses déjà indiquées, tout en continuant bien entendu les antibiotiques.

Entre chaque clocher thermique — qui peut s'étaler sur deux, trois ou quatre jours — on laisse au malade deux jours d'apyrexie.

S'il y a une contre-indication à la vaccinothérapie et dans ce cas seulement, on se contente de l'association antibiotique. Il ne semble pas qu'il y ait des différences de résultat en substituant dans ces traitements la terramycine à l'auréomycine.

Quelques injections de vitamine B 12 paraissent utiles tant pour éviter certains incidents thérapeutiques que comme médicament d'action générale.

Les limites de la thérapeutique paraissent être essentiellement dans les gîtes microbiens inaccessibles. Par exemple, abcès ossifluents profonds d'ostéo-arthrite vertébrale brucellienne où le médicament ne peut pénétrer.

Une dernière question se pose. Risquons-nous d'assister dans l'avenir à une baisse d'activité de l'association antibiotique sur les brucellas au même titre que celle de la pénicilline sur le staphyloccoque ou le gonocoque par exemple? On peut estimer que non. Les contaminations de la fièvre de Malte sont presque toutes d'origine animale et non interhumaine. L'auréomycine et la streptomycine sont peu ou pas utilisées par les vétérinaires pour traiter la mélitococcie. Ce sont donc des germes neufs à l'égard de l'antibiotique que nous aurons à traiter tant que cette thérapeutique antibiotique ne sera pas pratiquée chez l'animal.

CONCLUSIONS

Le meilleur traitement actuel de la fièvre de Malte chez l'adulte nous paraît résider dans l'association de deux antibiotiques (streptomycine et auréomycine), avec la vaccinothérapie spécifique intraveineuse.

L'auréomycine et la streptomycine sont administrées pendant environ quatre semaines aux doses quotidiennes de 1 gramme pour la streptomycine et 2 gr. 50 à 3 grammes pour l'auréomycine. Cette dernière dose ne doit être atteinte que par paliers journaliers : 0 gr. 25 le premier jour, 0 gr. 50 le deuxième, 0 gr. 75 le troisième, 1 gramme le quatrième, puis 2 grammes le cinquième jour.

***

Après une élévation thermique fréquemment constatée, la température revient à la normale en quelques jours (moins d'une semaine en général).

A ce moment-là, si l'âge, l'état général, l'état cardiovasculaire et rénal du malade le permettent, on commence les injections intraveineuses de vaccin spécifique à doses progressivement croissantes, selon les réactions fébriles.

La première dose que nous pratiquons est de 1/40e de centimètre cube. Une nouvelle injection intraveineuse est faite deux ou trois jours après que le malade est redevenu apyrétique, puis une troisième et éventuellement une quatrième selon les résultats obtenus.

Le malade doit être examiné complètement avant chaque nouvelle injection de vaccin. L'acétate de désoxycorticosterone en injections intramusculaires avant le vaccin et au début de la poussée fébrile atténue les phénomènes de choc.

Les résultats immédiats et éloignés sont extrêmement favorables, la presque totalité des malades guérissent d'une façon durable.

Les échecs du traitement se voient principalement dans les cas où il existe une localisation inaccessible aux antibiotiques par exemple, les abcès ossifluents profonds au cours des ostéo-arthrites brucelliennes.

Lorsqu'il y a une contre-indication à l'emploi de la vaccinothérapie, on doit se contenter de la seule association des antibiotiques aux mêmes doses.

Dans un cas comme dans l'autre, les résultats immédiats sont comparables si l'on remplace l'auréomycine par la terramycine.

Le Président de la Thèse :
TAPIE.

VU : *Pour le Doyen, l'Assesseur :*
R. SOREL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 12 juin 1952.
Pour le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
le Doyen délégué,
CAPDECOMME.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrieu et Levrat. — Traitement par les associations d'antibiotiques de quarante-sept cas de fièvre ondulante. Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse. *Revue Médicale de France*, juin 1951.

2. Bonnidan. — Le traitement des brucelloses humaines. Etude critique de quatre-vingts cas. *Thèse Toulouse*, 1950.

3. Braude, Hall, Spink. — Aureomycin therapy in human brucellosis due to brucella abortus. *Journal of the American Medical Association*, novembre 1949, p. 831.

4. Criscuolo, Ramaccioti, Santoloya et Paolasso. — La theramycin en el tratamiento de la brucellosis. *El Dia Medico Cordoba*, 1951, I, 32.

5. Durand. — La réaction générale à l'injection intraveineuse de mélitine. *Archives Institut Pasteur de Tunis*, 1938, pp. 193-199.

5 *bis*. Goujon (H.). — L'auréomycine dans le traitement de la brucellose humaine. *Thèse de Montpellier*, 1951.

6. Grabarsky. — Contribution à l'étude du traitement des brucelloses par la vaccination spécifique intraveineuse. *Thèse Toulouse*, 1947.

7. Heilman. — Procedings of the Staffs Meetings of the Mayo Clinic. 24 : 133, 1949.

8. Herrel et Barber. — The combined use of aureomycin and dihydrostreptomycin in the treatment of brucellosis. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic. 24 : 138, march 16, 1949.

9. Harris. — Combined use of antibiotics brucellosis. *Clinical and subclinical*, p. 541.

10. Harris, Jett. — *Journal of the American Medical Association :* Streptomycin and sulfadiazine combined in chronic Brucellosis, pp. 137-363, may 1948.

11. Janbon et Bertrand. — L'auréomycine et la chloromycétine dans le traitement de la brucellose humaine à brucella mélitensis. *Le Semaine des Hôpitaux*, 1950, pp. 3127-3131.

12. — Première expérience du traitement de la brucellose à brucella mélitensis par l'auréomycine. *Bulletin Société Médecine des Hôpitaux de Paris*, 1950, pp. 1352-1360.

13. Janbon, Bertrand et Salvaing. — La terramycine dans la brucellose. Résultats immédiats dans dix-huit cas. *Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier*, 6 avril 1951.

14. Janbon et Bertrand. — Traitement de la brucellose à brucella mélitensis par l'association streptomycine-sulfadiazine.

15. Killough-Magill et Smith. — Terramycin, chloramphénicol, and aureomycin in acuta Brucellosis. *Journal of the American Medical Association*, 1951, pp. 522-556.

16. KNIGHT. — Chimiotherapy of Brucellosis Ann. *New-York Academic. Sc.*, p. 332.

17. LAGARDE. — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antémélitococcique par l'endoprotéine d'abortus. *Thèse Paris*, 1932.

18. LISBONNE. — Fièvre de Malte et autovaccinothérapie. *Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier*, juin 1928.

19. PEYRE. — Essai de traitement de brucelloses par injections intraveineuses de vaccin antimélitensique non dilué. *Thèse Montpellier*, 1945.

20. POLASKI, ANSPACHER. — *Bull. U. S. Army Med. Depart.*, 1947, pp. 221-225. Streptomycin thérapy in Brucellosis.

21. REIMARR ELIAS et PRICE. — Streptomycin for certain systemic infections and its effect on the urinary and fecal flora. *Archives of Internal Medecine*, 76 : 269, novembre 1945.

22. RUIZ, SANCHEZ, QUEZADA y PAREDES. — El tratamiento de la brucellosis aguda con terramycina. *Prema Med. Mex.*, 1950, 15, pp. 125-129.

23. SPINK, BRAUDE, CASTANEDA. — Aureomycin therapy in human brucellosis due to brucella melitensis. *Journal of the American Association*, décembre 1948.

24. SPINK et YOW. — Aureomycin. Present status in the treatment of human infections. *Journal of the Medical Association*, décembre 1949, p. 964.

25. VIGNOLI. — Essais de vaccination intraveineuse dans la brucellose.

26. Tapie. — Premiers essais de traitement par la streptomycine au Centre Régional de Toulouse. *Toulouse Médical*, avril 1948.

27. Tapie, Laporte, Pinel et Monnier. — Etude critique de dix-sept cas de brucelloses traités par la streptomycine associée ou non à la sulfadiazine. *Paris-Médical*, 3 septembre 1949.

28. Tapie, Laporte, Monnier et Bonnidan. — Le traitement de brucelloses humaines. *Concours Médical*, juin 1950.

28 *bis*. Tapie, Laporte, Mme Bonnidan. — Le traitement de la fièvre de Malte par l'auréomycine et la streptomycine associées ou non au vaccin intraveineux. *Société de Médecine de Toulouse*, 5 juillet 1951.

29. Skakovic, Bertrand, Carrère. — Recherches sur la sensibilité in vitro de brucella aux divers antibiotiques. *Société des Sciences Médicales et Biologique de Montpellier*, 1951, pp. 39-40.

30. Werner et Vernon Knight. — The suppressive effect of antimicrobial drags on Brucella Melitensis infection.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION. 9

PREMIERE PARTIE

Recherches bibliographiques. 15

DEUXIEME PARTIE

Nos observations. 19

CHAPITRE PREMIER. — *Association auréomycine-streptomycine*. 19

CHAPITRE II. — *Association auréomycine-streptomycine-vaccin intraveineux*. 31

TROISIEME PARTIE

Etude des résultats obtenus et des méthodes d'utilisation. 49

I. *Les résultats*. 54

II. *Les méthodes d'utilisation*. 54

1° L'auréomycine. 54

2° La streptomycine. 55

3° La vaccinothérapie intraveineuse. 55

CONCLUSIONS. 59

BIBLIOGRAPHIE. 61

IMP FOURNIE, R. GABRIEL-PÉRI, 43 - TOULOUSE 7-52 — D. L. 52-3 — 1069